



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 7/48</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/36570</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Oktober 1997 (09.10.97)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00811</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 12 748.3 29. März 1996 (29.03.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): S.W. PATENTVERWERTUNGS GES. M.B.H. EDELS-BACHER U. PARTNER [AT/AT]; Ernst-Grein-Strasse 14A, A-5026 Salzburg (AT).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Leinpfad 2, D-22301 Hamburg (DE). WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In der Wiehre 13, D-79271 St. Peter (DE).</p> <p>(74) Anwalt: BÜHLING, Gerhard; Tiedtke-Bühling-Kinne, Bavariaring 4, D-80336 München (DE).</p> </div> <div style="width: 48%; vertical-align: top;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </div> </div>		
<p>(54) Title: COSMETIC OR COSMETIC PREPARATION FOR SMOOTHING AND TIGHTENING THE SKIN IN THE CASE OF SUBCUTANEOUS FATTY TISSUE PROBLEMS, PARTICULARLY CELLULITE</p> <p>(54) Bezeichnung: KOSMETIKUM BZW. KOSMETIKZUSAMMENSETZUNG ZUR GLÄTTUNG UND STRAFFUNG DER HAUT BEI GESTÖRTEM UNTERHAUT-BINDE-FETTGeweBE, INSBESONDERE BEI DER "CELLULITE"</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention discloses a cosmetic preparation for topical application in the case of subcutaneous fatty tissue problems, particularly cellulite, or several substances contained in this preparation locally impeding the formation and/or action of oestrogens in the subcutaneous fatty tissue. Aromatase inhibitors and/or antioestrogens are suitable substances. The cosmetic is effective in cosmetically treating cellulite.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung offenbart eine Kosmetikzusammensetzung zur topischen Applikation bei gestörtem Unterhaut-Binde-Fettgewebe, insbesondere bei der Cellulite, wobei eine oder mehrere in der Zusammensetzung enthaltene Substanz(en) die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen im Unterhaut-Fettgewebe lokal hemmt. Als geeignete Substanzen dienen insbesondere Aromatase-Inhibitoren und/oder Anti-Östrogene. Das Kosmetikum ist wirksam bei der kosmetischen Behandlung von Cellulite.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

- 1 -

Kosmetikum bzw. Kosmetikzusammensetzung zur Glättung und Straffung der Haut bei gestörtem Unterhaut-Binde-Fettgewebe, insbesondere bei der "Cellulite"

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kosmetikum bzw. eine
5 Kosmetikzusammensetzung zur Straffung und Glättung der Haut, insbesondere bei der Cellulite, wobei das Kosmetikum bzw. die Kosmetikzusammensetzung topisch appliziert wird.

10 Mittel und Wege zur Straffung und Glättung der Haut sind eine bedeutende kosmetische Herausforderung. Eine unerwünschte Folge der Fettgewebsbildung in der Haut ist insbesondere die Cellulite.

Cellulite ist eine Bezeichnung für eine nicht-entzündliche konstitutionell (geschlechtstypisch) bedingte Adipositas mit
15 leichter Lymphstauung und geringer (mukoider) Ödembildung im Bereich des Bindegewebes (sogenannte Adipositas circumscripta oedematosa). Cellulite kommt besonders bei Frauen in der Hüft-, Oberschenkel- und Glutealregion vor. Meist ist ein sogenanntes "Matratzenphänomen" (durch Bindegewebssepten
20 netzartig eingezogene Oberfläche) sowie das sogenannte "Orangenschalenhaut-Phänomen" (trichterförmige Follikeleinziehungen nach Kneifen) erkennbar. Dabei kommt es zu einer Bindegewebsstörung der Subcutis und zu einer Massezunahme der Lipide in den Fettkammern. Das Bild der Cellulite hat jedoch
25 keinen Krankheitswert.

Einen Überblick über Definition, Erscheinungsbild und Therapieansätze gibt der Aufsatz von M. Rimpler in:
"Biologische Medizin", 23. Jahrgang, Heft 5, Seiten 284-286
30 (1994). Dabei wird für das Auftreten der Cellulite eine Funktionsminderung des Gefäßsystems als wesentliche Schädigung verantwortlich gemacht. Grundlage für die vorgeschlagenen Behandlungsansätze bildet die Erkenntnis, daß die
35 Mikrozirkulationsstörungen im Stadium der Cellulite in der Hautschicht alle Stoffwechselprozesse und Syntheseleistungen nachfolgender Zellpopulationen, besonders die der Fibro-

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-2-

plasten im Corium und der epidermalen Zellen, beeinträchtigen. Ziel der Behandlungen muß es danach sein, eine ausreichende Vaskularisierung und Versorgung der Subcutis wiederherzustellen. Um dies zu erreichen, wurde ein Massagesystem entwickelt, bei dem eine physikalische Behandlung der Hautoberfläche mit Hilfe eines kleinen Massagegerätes unter gleichzeitigem Einsatz von ausgesuchten Phytoextrakten erfolgt (siehe M. Rimpler, "Die Dermapunkturfibel", 1. Auflage, S. 93-126, G.A. Ulmer Verlag, Tuningen (1993); Cellulite-Studie, Studienplan Nr. 1990-2, MHH OE 4330, Medizinische Hochschule Hannover (1990); und M. Rimpler, Chr. Rimpler und S. Lemke in: "Haut", Heft 3 (1994), Seiten 1-4.

Ein alternativer Ansatz der Kombination einer mechanischen und wirkstofflichen Einwirkung auf die von Cellulite betroffenen Hautpartien ist in dem US-Patent Nr. 4 829 987 offenbart. Dabei werden die jeweiligen Körperteile, insbesondere Oberschenkel, Hüfte und Gesäß, unter Anwendung spezieller Übungsgeräte einer dynamischen isometrischen Einwirkung unterworfen, während diese Körperteile einen Verband tragen, der mit einer Lösung eines mineralischen Stoffes, zum Beispiel Meerschlam, getränkt ist. Mit dieser Behandlung sollen bestimmte Mineralien aus Fettablagerungen des Körpers extrahiert werden, um das Elastin des Bindegewebes zu revitalisieren.

Der Nachteil von solchen mechanischen Behandlungsmethoden ergibt sich daraus, daß ein durch kräftige Massagen erzeugter, externer Druck die Zellen irritiert und vielfältige Reaktionen der Hautzellen hervorruft. Als Folge produzieren die Zellen verstärkt Elastase und Collagenase. Diese Stützgewebe-abbauenden Enzyme lassen das Bindegewebe eher erschlaffen, als es zu straffen.

Neben Massagesystemen sind in jüngster Zeit Kosmetika auf den Markt gekommen, die angebliche Anti-Cellulite-Wirkstoffe

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-3-

enthalten, wie beispielsweise Seetang-Extrakt, Koffein, Theophyllin oder fettabbauende Enzyme. Eine weitere Creme gegen Cellulite enthält als Wirkstoffe Extrakte von Elizabethae, einer Korallenart und von Heidekraut, die

5 Entzündungen im Gewebe und damit die Entstehung gewebe-schwächender Enzyme bekämpfen sollen, sowie einen Algenbestandteil, der die Fettverbrennung aktivieren soll; daneben sollen Centella Asiatica, Milchproteine und Vitamin A die geschwächte Collagen- und Elastinproduktion stärken, und

10 Fruchtsäuren sollen die Haut glätten.

Alle bisher verfügbaren Behandlungsmethoden der Cellulite sind jedoch nicht zufriedenstellend.

15 Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, lokal die für Cellulite typisch gestörte Struktur des subkutanen Bindegewebes zu verbessern und so die Haut wieder zu straffen und zu glätten.

20 Die Aufgabe wird gelöst durch eine Kosmetikzusammensetzung, die eine oder mehrere Substanz(en) umfaßt, welche die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt bzw. hemmen, zur topischen Applikation bei gestörtem Unterhaut-Binde-Fettgewebe, insbesondere bei der Cellulite.

25 Weitere Gegenstände vorliegender Erfindung bestehen in der Verwendung der vorstehend genannten Substanz(en) als Kosmetikum zur lokal topischen Applikation bei gestörtem Unterhaut-Binde-Fettgewebe, insbesondere bei der Cellulite,

30 sowie in dem Verfahren zur kosmetischen Behandlung von Cellulite, bei dem eine vorstehend genannte Kosmetikzusammensetzung auf die zu behandelnde Haut appliziert wird.

Die Figuren 1 und 2 zeigen die Wirksamkeit der

35 erfindungsgemäßen Zusammensetzung bei der Reduzierung der Cellulite im Vergleich zu einem Placebo, wobei Fig. 1 das

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-4-

Profil aller Beurteilungskriterien und Fig. 2 den Gesamtscore in den Problemzonen Oberschenkel-Gesäß zeigt.

Die Kosmetikzusammensetzung bzw. das Kosmetikum hemmt nach
5 Applikation die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen
im Unterhaut-Fettgewebe (Subcutis). Bei lokaler, topischer
Anwendung, d.h. Applikation der Kosmetikzusammensetzung bzw.
des genannten Kosmetikums auf die Haut, in der sich das
Fettgewebe befindet, wird erreicht, daß im Unterhautfett-
10 gewebe die Bildung und/oder die Wirkung der Östrogene unter-
drückt wird. Dadurch kann eine günstige Umstrukturierung der
Skleroproteine mit Vernetzung der Bindegewebsstränge erzielt
werden. Bei der Zielgruppe der Frauen wird bei dieser Um-
strukturierung bewirkt, daß bei dem "weiblichen" Typus der
15 bindegewebigen Struktur der Unterhaut (bei der sich
Bindegewebsstränge aus der Dermis steil in die Tiefe ziehen,
so daß das Fettgewebe in der Subcutis in etwa in
säulenförmige Kammern untergliedert ist) die Tendenz zur
Bildung des "männlichen" Typus der bindegewebigen Struktur
20 der Unterhaut entsteht. Als Folge verlaufen die
Bindegewebsstraßen in der Subcutis deutlich flacher und sind
stärker vernetzt als zuvor, so daß eine Vielzahl von
kleineren "Fett-Kammern" entstehen. Daher verteilen sich auf
die Haut einwirkende Zug- und Druckkräfte entsprechend den
25 physikalischen Gesetzmäßigkeiten (Parallelogramm der Kräfte)
auf deutlich größere Areale als vor der Applikation des
genannten Stoffes. Aufgrund der Umstrukturierung treten dann
Dellen oder Oberflächenunregelmäßigkeiten, wie sie durch das
"Matratzenphänomen" bzw. "Orangenschalenhaut-Phänomen"
30 umschrieben werden können, nach der Anwendung weniger oder
gar nicht mehr auf. Grundlage der kosmetischen Wirkung sind
die verlangsamte und verminderte Auffüllung und Neubildung
von Fettzellen bei Erhaltung des physiologischen Zellumsatzes
im Fettgewebe. Dies führt im Ergebnis auch zur Senkung des
35 Füllungsgrades in den bestehenden Fettzellen des Unterhaut-
Fettgewebes. Konsekutiv führt diese "Entkrampfung" des

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-5-

Fettgewebes dazu, daß die gestörte lokale Durchblutung und der behinderte Transport von Lymphe und Gewebswasser (Ödeme) verbessert werden.

5 Der Wirkungseintritt und somit auch der Umbau der bindegewebigen Strukturen des Unterhautfettgewebes findet bei ständiger lokaler und topischer Applikation (beispielsweise 1-2mal täglich) auf die kosmetischen Problemzonen bereits innerhalb weniger Wochen statt.

10

Insbesondere bei der Cellulite sind die Vorteile der vorliegenden Erfindung erkennbar. Die Hautoberfläche wird im Laufe der Anwendung der Kosmetikzusammensetzung bzw. des Kosmetikums, die bzw. das die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen in den behandelten Fettgewebereichen der Haut hemmt, zunehmend glatt und gestrafft, während das unerwünschte "Matratzenphänomen" stetig abnimmt. Dies zeigt sich vor allem im problematischen Hüft-, Gesäß- und Oberschenkelbereich der Frau.

20

Damit die beschriebene, gewünschte topische Wirkung erreicht werden kann, muß die Kosmetikzusammensetzung bzw. das Kosmetikum eine oder mehrere Substanzen umfassen, die die zugrundeliegende Hemmung der Bildung und/oder der Wirkung von Östrogenen im subkutanen Fettgewebe verursachen, wobei unter den Östrogenen alle natürliche, weibliche Sexualhormone mit östrogener Wirkung zu verstehen sind.

25

Als im Hinblick auf Östrogene bildungs- und/oder wirkungshemmende Substanzen kommen gemäß der vorliegenden Erfindung insbesondere zwei Klassen von Substanzen in Betracht, die im Folgenden näher beschrieben werden.

30

Einmal sind dies Substanzen, die den Gehalt an Östrogen dadurch verringern, daß die Östrogen-Biosynthese gehemmt wird. Da die Aromatase ein zentrales Enzym im Biosyntheseweg

35

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-6-

des Östrogens ist, kommen hierfür insbesondere steroidale und nicht-steroidale Inhibitoren der Aromatase in Frage.

5 Ferner sind dies Anti-Östrogene, d.h. solche Substanzen, die Östrogenrezeptoren blockieren und somit als Antagonisten die Wirkung von Östrogen hemmen.

10 Bevorzugte Substanzen, die gemäß der Erfindung in das zu verwendende Kosmetikum hineingegeben werden, sind die der Aromatase-Inhibitoren. Es wird angenommen, daß die Aromatase-Inhibitoren über die Hemmung der lokalen Neubildung von Östrogenen in dem betreffenden Fettgewebe einen effizienten Einfluß auf den kosmetisch vorteilhaften Umbau der bindegewebigen Strukturen des Unterhautfettgewebes, wie oben be-
15 schrieben, ausübt und somit beispielsweise der Cellulite entgegenwirkt.

Beispiele für Aromatase-Inhibitoren sind die Substanzen 4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (FormestanTM), 6-Methylen-
20 androstra-1,4-dien-3,17-dion (ExemestanTM), 10-(2-Propynyl)estr-4-en-3,17-dion (MDL 18962) und 7 α -substituierte Androstendion-Derivate als Beispiele für steroidale Aromataseinhibitoren sowie Imidazol- und Triazol-Derivate als Beispiele für nicht-steroidale Aromataseinhibitoren, wie 6-
25 [(4-Chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl] 1-methyl-1H-benzotriazol (VorazolTM), 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylen]bis(2-methylproprionitril) (ArimidexTM), 4-[1-(Cyanophenyl)-1-(1,2,4-triazolyl)methyl]benzonitril (LetrozolTM), 4-(5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo-[1,5a]-pyridin-
30 5-yl) benzonitril Monohydrochlorid (FadrozolTM) und Pyridoglutethimid (RogletimidTM).

Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie deren Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1985).

35

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

- 7 -

Solche Aromataseinhibitoren sind an sich bekannt, aber auf einem ganz anderen Gebiet, nämlich als systemisch eingesetzte Wirkstoffe zur medizinisch-therapeutischen Behandlung von Brustkrebs. In diesem Zusammenhang wird verwiesen auf die
5 Übersichtsartikel von A.M.H. Brodi in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 49, No. 4-6, pp. 281-287 (1994), sowie P. E. Goss und K.M.E.H. Gwyn in: "Journal of Clinical Oncology", Vol. 12, No. 11, pp. 2460-2470 (1994). Zur Bestimmung der Aromatase-Inhibition und der nachfolgenden Östrogenredu-
10 zierung wird auf die in den genannten Übersichtsartikeln angegebenen, weiteren Literaturnachweise verwiesen, s. beispielsweise A.M.H. Brodi et al. in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 7, pp. 787-793 (1976), und D.A. Marsh et al. in: "J. Med. Chem.", Vol. 28, pp. 788-795 (1985).

15 Spezielle Azolderivate und deren aromatasehemmende und antimycotische Wirkung werden ferner beschrieben in der EP-A- 0 575 210.

20 Es hat sich überraschend gezeigt, daß in Soja-Gycinen (INCI-Name nach dem Linné-System) Substanzen mit aromatasehemmenden Eigenschaften enthalten sind, und daß diese aus Soja-Glycinen stammenden Aromatase-Inhibitoren im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können. Diese aus Soja-Glycinen
25 stammenden Aromatase-Inhibitoren können leicht erhalten werden durch Bereitstellung von "Glycine Soja" (Sojabohnenöl bzw. -extrakt oder Sojasterol) und anschließender Isolierung der Komponente mit aromatasehemmender Wirkung über gängige Trennmethoden, wie der Flüssigkeitschromatographie,
30 insbesondere mittels der HPLC.

Es hat sich ferner herausgestellt, daß sich die Aromatase-Inhibitorwirkung der Soja-Glycine steigern läßt, wenn die Soja-Glycine oxidativ behandelt wird.

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

- 8 -

Die Darstellung dieser aus Soja-Glycinen stammenden, oxidierten Form erfolgt auf einfache Weise durch Oxidation der Soja-Glycine (Sojabohnenöl bzw. -extrakt oder Sojasterol) und anschließender Isolierung der Komponente mit

5 aromatasehemmender Wirkung über gängige Trennmethoden, wie der Flüssigkeitschromatographie, insbesondere mittels der HPLC.

Die Oxidation kann auf enzymatische Weise, zum Beispiel gemäß der von Y.Fujimoto et al. in: "J. Am. Chem. Soc.", Vol. 104, pp. 4718-4720 (1982) beschriebenen Methode, oder auf

10 chemischem Wege, wie zum Beispiel gemäß der von P.Welzel in: "Tetrahedron", Vol. 41, No. 20, pp. 4509-4517 (1985), beschriebenen Methode.

15 Als Beispiele für Substanzen der Anti-Östrogenklasse sind insbesondere die nicht-steroidalen Östrogen-Antagonisten Tamoxifen (Z-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethylamin) und Aminoglutethimid (3-(4-Aminophenyl)-3-ethyl-2,6-piperidin-dion) sowie deren Analoga und Derivate,

20 beispielsweise das 3-Hydroxytamoxifen, das 4-Hydroxytamoxifen sowie das 7 α -Alkyl-Sulfinyl-Tamoxifen-Analoga (ICI 182,780), zu erwähnen.

Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie deren Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste", Editio

25 Cantor, Aulendorf (DE), (1985).

Auch diese Anti-Östrogene sind bisher stets nur im Zusammenhang mit der systemisch therapeutischen Behandlung von Brustkrebs beschrieben worden.

30

Der Grund für die Wirkung von steroidalen und nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitoren sowie von Anti-Östrogenen zur erfindungsgemäßen Anwendung bei Cellulite wird darin vermutet, daß die lokale Inhibierung der Aromatase, also

35 die Hemmung der Östrogenentstehung vor Ort, bzw. die Anti-Östrogenwirkung zu einer dauerhaften Erniedrigung des

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-9-

Östrogengehalts in den subkutanen Fettzellen führt. So wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch die lokale Anflutung der topisch eingesetzten Wirksubstanz faktisch nur die Östrogenbildung bzw. -wirkung im peripheren subkutanen Fettgewebe gehemmt. Eine androgene Wirkung ist nicht zu erwarten und konnte auch nicht nachgewiesen werden. Die erfindungsgemäß eingesetzten Substanzen wirken nur lokal, also nicht systemisch. Bei allen behandelten Frauen traten keinerlei Unverträglichkeiten auf.

Damit sich die Wirkmechanismen zur Lösung der kosmetischen Probleme gegenseitig ergänzen und günstig beeinflussen können, wird gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ein Kosmetikum zur Applikation auf die Haut eingesetzt, welches ein oder mehrere Aromatase-Inhibitoren und ein oder mehrere Anti-Östrogene kombiniert umfaßt. Das bei der Kombination zu verwendende Mengenverhältnis ist dabei unkritisch und kann den jeweiligen Bedürfnissen angepaßt werden. So kann zum Beispiel jeweils die eine Substanzart oder die andere Substanzart überwiegen, je nachdem, welcher Wirkungsweg vorrangig angestrebt wird. Das gewichtsmäßige Mengenverhältnis von Aromatase-Inhibitor zu Anti-Östrogen liegt beispielsweise in einem Bereich von 90/10 bis 10/90, insbesondere in einem Bereich von 60/40 bis 40/60.

Die erfindungsgemäße Kosmetikzusammensetzung bzw. das erfindungsgemäße Kosmetikum mit den Östrogen-hemmenden Wirksubstanzen ist auch deshalb sehr gut für die topische Anwendung geeignet, weil die in Frage kommenden Wirksubstanzen in der Regel eine gute bis sehr gute perkutane Resorptionsfähigkeit aufweisen. Falls in einzelnen Fällen die perkutane Resorption Probleme bereitet, oder falls eine gesteigerte perkutane Resorption erreicht werden soll, können vorzugsweise zusätzlich Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption in dem zu verwendenden Kosmetikum eingesetzt werden. Solche Mittel zur Förderung der perkutanen Resorp-

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-10-

tion sind bekannt. Beispielsweise eignen sich hierfür Hyaluronidate, Dimethylsulfoxid (DMSO) und dergleichen.

5 Zur topischen Anwendung kann eine hierfür geeignete Formulierung des zu verwendenden Stoffs gewählt werden, z.B. eine Salbe, eine Creme, ein Gel, eine Emulsion (Lotio), ein Puder oder ein Öl etc.. Zu diesem Zweck umfaßt die Kosmetikzusammensetzung bzw. das Kosmetikum Zusatzstoffe, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Emulsion
10 oder Öl üblich sind. Beschriebene sowie handelsübliche, herkömmliche Hautpflegemittel sind in den jeweiligen Formulierungen zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung bestens geeignet. Als übliche Zusatzstoffe für solche Formulierungen dienen beispielsweise pflanzliche Öle wie
15 Mandelöl, Olivenöl, Pfirsichkernöl, Erdnußöl, Ricinusöl u. dergl., Pflanzenextrakte, etherische Öle, Vitaminöle, Fette und fettähnliche Stoffe, Lipoide, Phosphatide, Kohlenwasserstoffe wie Paraffine, Vaseline, Lanolin, Wachse u. dergl., Detergentien, weitere Hautwirkstoffe wie Lecithin, Wollfettalkohole, Carotin u. dergl., Hautnährstoffe, Parfums,
20 Alkohole, Glycerol, Glykole, Harnstoff, Talk, Konservierungsmittel, Sonnenschutzmittel, Farbstoffe wie Titanweiß und Zinkweiß, Antioxidantien usw.. Als Grundsubstanz dient im allgemeinen Wasser, so daß - üblicherweise unter Zusatz von
25 Emulgatoren wie Fettalkoholsulfate, Alkaliseifen, Lecitine, Triethanolamin u. dergl. - eine O/W- oder W/O-Emulsion erhalten wird.

Die Konzentrationen der Wirksubstanz zur Hemmung der Östrogenbildung bzw. -wirkung in solchen Formulierungen sind nicht
30 kritisch und können auf den jeweiligen Anwendungsfall angepaßt werden. Geeignet ist beispielsweise eine Wirkstoffkonzentration in der gesamten Kosmetikzusammensetzung von 0,0001 bis 10 Gewichtsprozent (Gew.%), vorzugsweise 0,001 bis
35 1 Gew.% und insbesondere 0,01 bis 0,5 Gew.%.

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-11-

Der Gehalt des ggf. einzusetzenden Resorptionsfördermittels hängt in erster Linie von der Art des Resorptionsfördermittels ab. Die jeweils herkömmlich eingesetzten Gehaltswerte sind dabei völlig geeignet. Hyaluronidate beispielsweise können in einer Konzentration von 0,01 bis 1 Gew.%, insbesondere 0,05 bis 0,2 Gew.% verwendet werden. Für DMSO ist ein weiterer Gehaltsbereich geeignet, beispielsweise 1 bis 25 Gew.%, insbesondere 5 bis 10 Gew.%.

10

Die weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Zusatzstoffe können in den für die jeweiligen Formulierungen üblichen Mengen eingesetzt werden.

15 Zur kosmetischen Behandlung von Störungen des weiblichen Unterhaut-Fettgewebes, insbesondere zur kosmetischen Behandlung der Cellulite-Formen, braucht das beschriebene Kosmetikum bzw. die Kosmetikzusammensetzung lediglich regelmäßig auf die zu behandelnden Hautpartien, insbesondere
20 im Hüft-, Oberschenkel- und Gesäßbereich, aufgetragen und leicht einmassiert zu werden (beispielsweise ein- bis zweimal täglich). Durch die erfindungsgemäße Behandlungsmethode stellt sich bereits nach wenigen Wochen eine Glättung und Straffung der behandelten Hautpartien ein, ohne daß systemische Nebenwirkungen auftreten können bzw. auftreten.

25

Die kosmetische Behandlungsmethode gemäß der vorliegenden Erfindung gewährleistet demnach eine effektive kosmetische Wirkung, ohne daß es einer aufwendigen mechanischen Behandlung bedarf, wie es nach der eingangs beschriebenen, mechanischen Behandlungsmethoden gegen Cellulite erforderlich ist. Im Gegensatz zu diesbezüglich kritisierten, neuerdings auf dem Markt befindlichen Haut-Cellulitemitteln besitzt das erfindungsgemäße Kosmetikum eine ausgezeichnete Wirkung bei
30 der Cellulite.
35

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-12-

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand folgender Beispiele näher erläutert.

5 Beispiel 1

Folgende Bestandteile wurden zur Herstellung einer Creme zusammengemischt:

10	Harnstoff	10,0	g
	Titanoxid	15,0	g
	Vaseline	25,0	g
	Isopropylpalmitat	10,0	g
	gehärtetes Erdnußöl	10,0	g
15	Tween 80	5,0	g
	Oxidierter Sojaglycine mit Aromatase-Hemmwirkung	0,35	g
	ger. Wasser ad.	100,0	g

Klinische Überprüfung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen

20 **Anti-Cellulite-Creme**

Prüfdesign. Der Einfluß der vorstehend bezeichneten Creme auf den Ausprägungsgrad des Orangenhautphänomens bei Probandinnen (24 Frauen im Alter von 20 bis 62 Jahren) mit Cellulite im Stadium II-III wurde im Rahmen einer randomisierten doppel-

25 blinden klinischen Studie im Vergleich zu Placebo geprüft. Als Placebo diente die Cremegrundlage ohne Wirksubstanz. Die Studie wurde als halbseiten Versuch durchgeführt; d.h. jede Probandin hat eine Körperseite mit der erfindungsgemäßen Creme-Zusammensetzung behandelt und die zweite Körperseite

30 mit Placebo. Die Zuordnung der beiden Behandlungen zur rechten oder linken Körperseite erfolgte anhand einer vor Beginn der Studie erstellten Randomisierungsliste. Beide Cremes wurden während des gesamten Studienverlaufs einmal täglich auf die betroffenen Körperregionen aufgetragen und

35 leicht einmassiert. Über die aufzutragende Menge entschieden

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-13-

die Frauen nach eigenem subjektiven Empfinden. Nach der
Einschlußuntersuchung erfolgten im Verlauf der Behandlung
zwei Kontrolluntersuchungen im Abstand von vier Wochen. Vor
Behandlungsbeginn wurde neben der Beurteilung der Cellulite
5 eine umfassende Anamnese im Hinblick auf mögliche, die
Cellulite beeinflussende Parameter erhoben.

Beurteilungskriterien. Zur Klassifizierung der Cellulite
wurde das makroskopische Erscheinungsbild der Haut in den
drei Problemzonen Oberschenkel, Gesäß und Übergangsbereich
10 Oberschenkel-Gesäß mittels einer vordefinierten vierstufigen
Skala mit den Werten 0 = keine Orangerhaut und 1 = geringe,
2 = mäßige, 3 = starke Ausprägung des Orangerhautphänomens,
beurteilt. Die Beurteilung erfolgte sowohl im Liegen als auch
im Stehen bei entspannter und angespannter Muskulatur.
15 Desweiteren wurde überprüft, ob und wie stark sich das
Orangerhautphänomen durch Zusammenschieben der Haut auslösen
ließ. So wurden sowohl für die mit der erfindungsgemäßen
Zusammensetzung behandelte als auch für die mit dem Placebo
behandelte Körperseite insgesamt 12 Beobachtungswerte
20 dokumentiert. Für die Überprüfung der Wirksamkeit wurde ein
Gesamtscore als Summe über alle 12 Beobachtungswerte
gebildet.

Ergebnisse. Bei der Anfangsuntersuchung wurden in Bezug auf
die Ausprägung der Cellulite keine Unterschiede zwischen
25 erfindungsgemäß behandelter bzw. Placebo-behandelter Körper-
seite beobachtet. Die stärkste Ausprägung des Cellulite
typischen Hautbildes wurde im Stehen bei angespannter
Muskulatur beobachtet. In Figur 1 sind die Mittelwerte für
die Beurteilung im Liegen, im Stehen bei entspannter und
angespannter Muskulatur, sowie für den Verschiebetest für
30 jede der drei Problemzonen als graphisches Profil über alle
Variablen im Verlauf der Behandlung dargestellt. Die linke
Grafik zeigt das Profil für die erfindungsgemäße Behandlung,
die rechte Grafik das Profil für die Placebo-Behandlung mit
35 jeweils einer Kurve für die Anfangsuntersuchung und die

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-14-

zweite Kontrolluntersuchung. Die Kurve für die zweite
Kontrolluntersuchung der mit erfindungsgemäß behandelten
Körperseite ist deutlich nach links in den unteren Werte-
bereich verschoben, während beide Kurven für die mit Placebo
5 behandelte Körperseite nahezu deckungsgleich verlaufen.

Wirksamkeitsnachweis. Die Überprüfung der Wirksamkeit der
erfindungsgemäßen Creme-Zusammensetzung basiert auf der
Reduktion des Gesamtscores d.h. der Differenz des Gesamt-
scores bei Behandlungsbeginn minus Gesamtscore in der zweiten
10 Kontrolluntersuchung. Die Erwartungswerte beider Behandlungs-
gruppen wurden varianzanalytisch nach der Methode der
kleinsten Quadrate berechnet und zeigen eine deutliche
(hochsignifikante $p < 0.001$) Überlegenheit der erfindungs-
gemäßen Creme (s. Figur 2).

15 **Verträglichkeit.** Bei keiner der Probandinnen wurde auf einer
der beiden Körperseiten eine Verschlechterung des Hautbildes
im Verlauf der Studie beobachtet. Klinische Auffälligkeiten,
die eventuell auf eine allergische Reaktion in den behan-
delten Körperregionen zurückzuführen sind, traten während der
20 Behandlung im Rahmen der Studie nicht auf.

Beispiel 2

25 Folgende Bestandteile wurden zur Herstellung eines Gels
gemischt:

Ethanol 90 %	7,0 g
Carbopol 934P	0,7 g
30 Triethanolamin	0,2 g
Polysorbat 80	5,0 g
Gluceronol	3,0 g
Oxidisierte Sojaglycine mit Aromatase-Hemmwirkung	0,35 g
ger. Wasser ad.	100,0 g

35

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-15-

Das Gel wurde bei einer Probandin mit Cellulite, bei der sich im Stehen ein "Matratzenphänomen" zeigte, zweimal täglich (morgens und abends) auf Oberschenkel und Gesäß aufgetragen und leicht einmassiert.

5

Nach einer sechswöchigen Behandlungszeit erschien die Hautoberfläche an den applizierten Bereichen glatt, das "Matratzenphänomen" war beachtlich geringer ausgeprägt.

10

Beispiel 3

Folgende Bestandteile wurden zur Herstellung einer Creme zusammengemischt:

15	Propylenglycol	25,0 g
	Isopropylmyristat	6,0 g
	Sorbitanmonostearat	1,0 g
	Polysorbat 80	2,0 g
	Cetylstearylalkohol	6,0 g
20	Stearylalkohol	2,0 g
	Glycerolmonostearat	1,0 g
	Hyaluronsäure	0,1 g
	Oxidierter Sojaglycine mit Aromatase-Hemmwirkung	0,35 g
	ger. Wasser ad	100,0 g

25

Die Creme wurde bei einer Probandin mit Cellulite, bei der sich im Stehen ein "Matratzenphänomen" zeigte, zweimal täglich (morgens und abends) auf Oberschenkel und Gesäß aufgetragen und leicht einmassiert.

30

Nach einer vierwöchigen Behandlung war die behandelte Hautoberfläche glatt und straff. Formen der Cellulite waren signifikant reduziert.

35

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-16-

Beispiel 4

Eine Creme wurde gemäß Beispiel 1 hergestellt und angewandt,
jedoch mit dem Unterschied, daß anstelle von 0,35 g
5 oxidiertes Sojaglycine mit Aromatase-Hemmwirkung 1mg 4-
Hydroxy-Tamoxifen eingesetzt wurde.

Nach der sechswöchigen Behandlung war die behandelte
Oberfläche glatt und straff. Anzeichen für das
10 "Matratzenphänomen" waren stark reduziert.

Beispiel 5

15 Eine Creme wurde gemäß Beispiel 1 hergestellt und angewandt,
jedoch mit dem Unterschied, daß anstelle von 0,35 g oxidierte
Sojaglycinen mit Aromatase-Hemmwirkung 0,025 g 4-Hydroxy-
Tamoxifen eingesetzt wurde.

20 Bereits nach einer vierwöchigen Behandlung waren die
Cellulite-Phänomene bei den behandelten Hautoberflächen stark
reduziert.

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-17-

5

PATENTANSPRÜCHE

- 10 1. Kosmetikzusammensetzung zur topischen Applikation bei
gestörtem Unterhaut-Bindefettgewebe, insbesondere bei der
Cellulite, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zusammensetzung
eine oder mehrere Substanz(en) umfaßt, die die Bildung
und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt bzw. hemmen.
- 15 2. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch
gekennzeichnet**, daß die Substanz bzw. die Substanzen aus der
aus Aromatase-Inhibitoren und Anti-Östrogenen bestehenden
Gruppe ausgewählt ist bzw. sind.
- 20 3. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch
gekennzeichnet**, daß sie einen Aromatase-Inhibitor umfaßt.
4. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch**
25 **gekennzeichnet**, daß die Substanz aus Soja-Glycine stammt.
5. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 4, **dadurch
gekennzeichnet**, daß die Substanz aus Soja-Glycine oxidativ
behandelt ist.
- 30 6. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch
gekennzeichnet**, daß sie sowohl einen Aromatase-Inhibitor als
auch ein Anti-Östrogen umfaßt.

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

-18-

7. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie ferner Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption umfaßt.
- 5 8. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Salbe, Creme, Gel oder Emulsion bzw. Lotio formuliert ist.
- 10 9. Kosmetikzusammensetzung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie Zusatzstoffe umfaßt, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Emulsion bzw. Lotio üblich sind.
- 15 10. Verwendung einer Substanz, die die Bildung und/oder die Wirkung von Östrogenen hemmt, als Kosmetikum zur lokal topischen Applikation bei gestörtem Unterhaut-Bindefettgewebe, insbesondere bei der Cellulite.
- 20 11. Verwendung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz aus der aus Aromatase-Inhibitoren und Anti-Östrogenen bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
- 25 12. Verwendung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz ein Aromatase-Inhibitor ist.
13. Verwendung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz aus Soja-Glycine stammt.
- 30 14. Verwendung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Substanz aus Soja-Glycine oxidativ behandelt ist.
- 35 15. Verfahren zur kosmetischen Behandlung von Cellulite, bei dem eine Kosmetikzusammensetzung gemäß einem der Patentansprüche 1 bis 9 auf die zu behandelnde Haut appliziert wird.

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

1/2

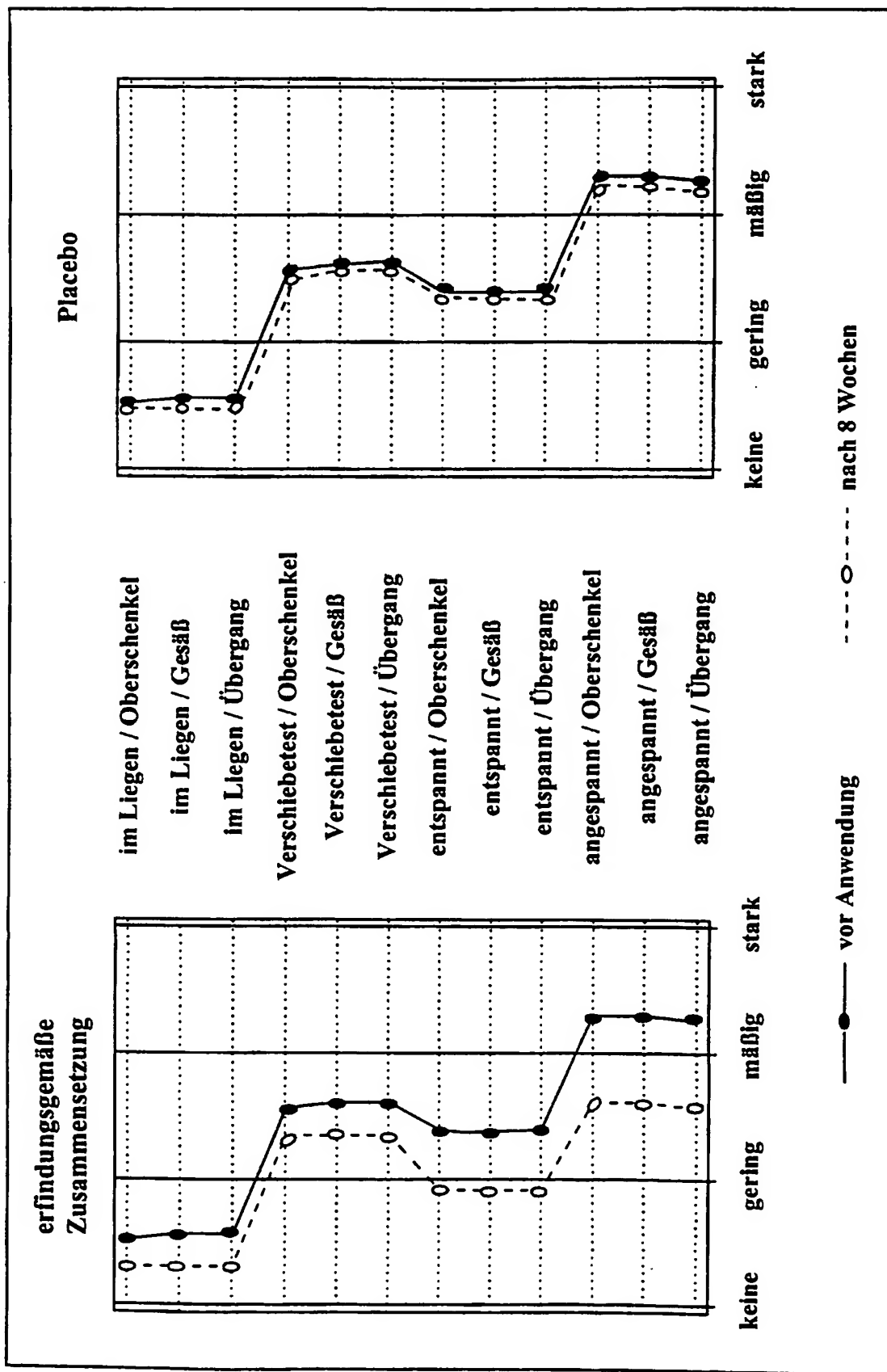


FIG. 1

WO 97/36570

PCT/EP97/00811

2/2

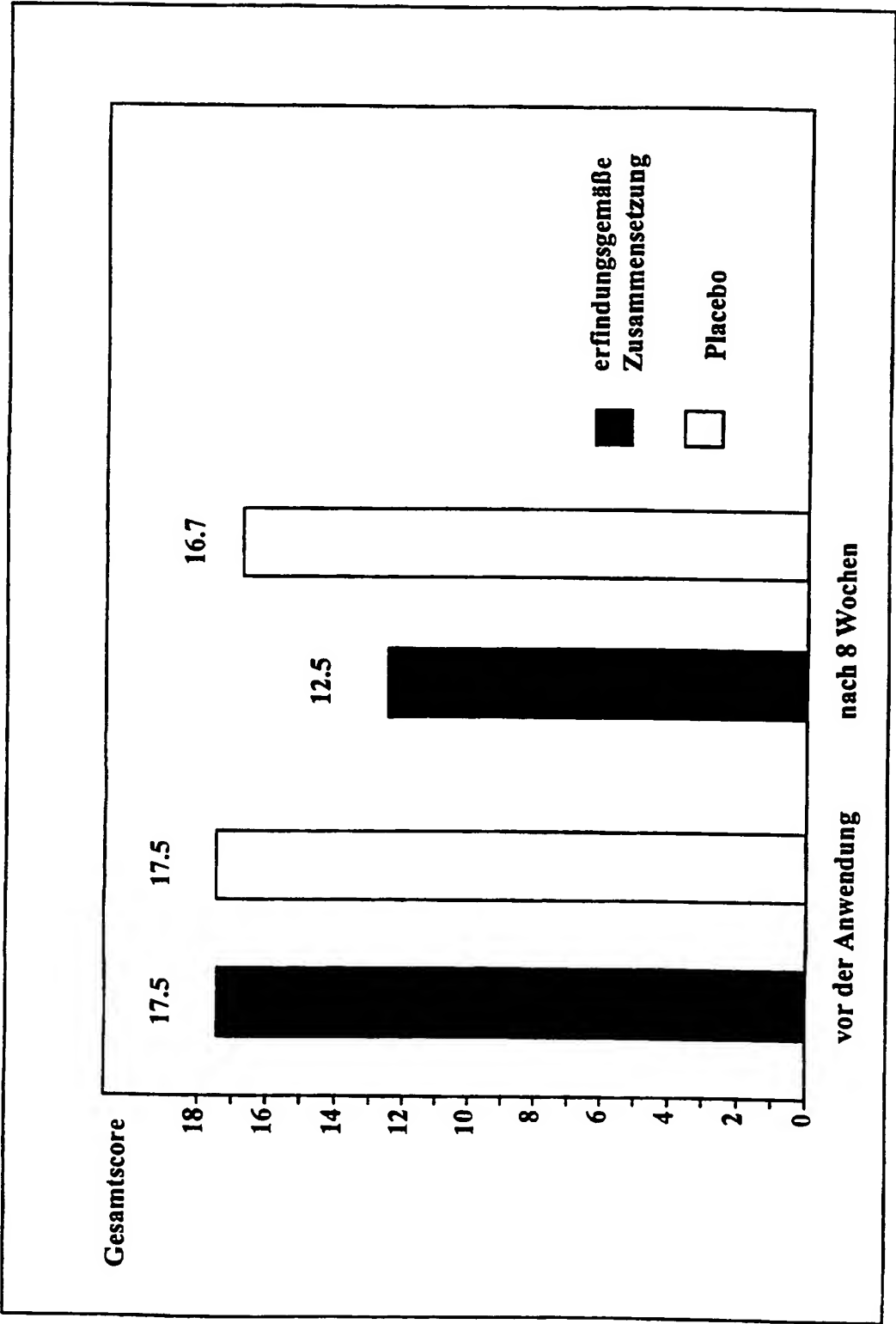


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/00811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 240 131 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES) 7 October 1987 see claims 1,2,10 ---	1,8,10, 11,15
P,X	EP 0 728 471 A (UNILEVER) 28 August 1996 see claims 1,2,6 ---	1,8,10, 11,15
P,X	FR 2 735 687 A (SEDERMA) 27 December 1996 see claims 1-3,8,9 --- -/--	1,8,10, 11,15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 1997

Date of mailing of the international search report

08.07.97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/EP 97/00811

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JOURNAL OF APPLIED COSMETOLOGY, vol. 13, no. 4, October 1995 - December 1995, ROME, pages 220-220, XP000676633 M.ICARE,P.MORGANTI,L.TIBERI: "Anti-Cellulitis Transdermal Delivery System: Analysis of the Active Ingredients" see page 220 - page 220 -----</p>	<p>1,2,8, 10,11,15</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/00811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 240131 A	07-10-87	AU 603561 B	22-11-90
		AU 6857887 A	27-08-87
		CA 1295946 A	18-02-92
		DE 3705894 A	27-08-87
		DE 3781182 A	24-09-92
		ES 2051733 T	01-07-94
		GB 2188547 A,B	07-10-87
		IE 59568 B	09-03-94
		JP 8002789 B	17-01-96
		JP 62246515 A	27-10-87
		US 4851433 A	25-07-89
EP 728471 A	28-08-96	US 5536499 A	16-07-96
		CA 2168518 A	25-08-96
		JP 8253406 A	01-10-96
FR 2735687 A	27-12-96	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/00811

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikations symbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 240 131 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES) 7. Oktober 1987 siehe Ansprüche 1,2,10 ---	1,8,10, 11,15
P,X	EP 0 728 471 A (UNILEVER) 28. August 1996 siehe Ansprüche 1,2,6 ---	1,8,10, 11,15
P,X	FR 2 735 687 A (SEDERMA) 27. Dezember 1996 siehe Ansprüche 1-3,8,9 ---	1,8,10, 11,15
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Juni 1997	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 08-07-97
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Beauftragter Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/00811

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF APPLIED COSMETOLOGY, Bd. 13, Nr. 4, Oktober 1995 - Dezember 1995, ROME, Seiten 220-220, XP000676633 M.ICARE,P.MORGANTI,L.TIBERI: "Anti-Cellulitis Transdermal Delivery System: Analysis of the Active Ingredients" siehe Seite 220 - Seite 220 -----	1,2,8, 10,11,15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00811

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 240131 A	07-10-87	AU 603561 B	22-11-90
		AU 6857887 A	27-08-87
		CA 1295946 A	18-02-92
		DE 3705894 A	27-08-87
		DE 3781182 A	24-09-92
		ES 2051733 T	01-07-94
		GB 2188547 A,B	07-10-87
		IE 59568 B	09-03-94
		JP 8002789 B	17-01-96
		JP 62246515 A	27-10-87
		US 4851433 A	25-07-89
EP 728471 A	28-08-96	US 5536499 A	16-07-96
		CA 2168518 A	25-08-96
		JP 8253406 A	01-10-96
FR 2735687 A	27-12-96	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.